- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Rassegna

Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. Dai trial clinici, alle linee guida, alla pratica clinica in Italia: necessità di chiudere il cerchio

Stefano Savonitto, Silvio Klugmann

I Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Guidelines; Registries.

Recent therapeutic advances in the treatment of acute ischemic heart disease have been proven by randomized clinical trials and approved by formal practice guidelines. This rigorous approach has led to a sizable reduction in mortality and morbidity across the spectrum of acute coronary syndromes (ACS). However, contemporary registries of non-ST-elevation ACS set up by the cardiological community in Italy, as well as in the rest of Europe and in America, have shown only limited compliance to the general indication of treating high-risk patients by an early invasive approach protected by the use of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers. This partial failure in the process of improving patient care may be attributed to several reasons, including the suspect that practice guidelines may be biased by conflict of interest, concern about the applicability of the results of clinical trials to the real world, unrealistic expectations about treatment effects and, finally, logistic and economic obstacles including the availability of cath-labs and the high cost of platelet receptor blockers. Although the practice guidelines may provide a cultural support for translating the results of clinical research into patient care, and national and local cardiological associations can help in increasing awareness of the real benefits of an early aggressive approach in high-risk patients, the health care managers should remove bureaucratic obstacles and reallocate resources from treatments of unproven benefit to those that have been clearly shown to reduce mortality and the risk of reinfarction in ACS patients.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 167-176)

© 2004 CEPI Srl

Traslato della relazione tenuta al Simposio Inaugurale del XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE); Genova 15-18 Ottobre 2003: "Acute Coronary Syndromes without ST-segment elevation: from randomised clinical trials to consensus guidelines to clinical practice in Italy".

Ricevuto il 16 dicembre 2003; nuova stesura il 9 febbraio 2004; accettato il 10 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

I Divisione di Cardiologia Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis" Ospedale Niguarda Ca' Granda Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano E-mail: stefano.savonitto@fastwebnet.it

Introduzione: l'impatto della terapia sulla prognosi cardiovascolare

Il sensibile aumento dell'aspettativa di vita registrato nel XX secolo nelle società occidentali è avvenuto secondo un ritmo a doppia ondata. Nella prima metà del secolo, il miglioramento delle condizioni sociosanitarie e l'introduzione della terapia antibatterica hanno drammaticamente spuntato la falce delle malattie infettive che per millenni erano state la prima causa di morte nel mondo. Il conseguente allungamento dell'aspettativa di vita ha portato ad affiorare prepotentemente le patologie cronico-degenerative soprattutto cardiovascolari che, nella seconda metà del secolo, sono divenute cause di morte predominanti dapprima nel mondo industrializzato e successivamente in tutto il mondo[1]. Tuttavia, soprattutto negli ultimi 30 anni, abbiamo acquisito la capacità di trattare queste patologie riducendone la mortalità ad un ritmo insperato[2]. Secondo i dati forniti dal National Center for Health Statistics americano, tra il 1970 e il 2000, l'aspettativa di vita è cresciuta di 6 anni, a un'incredibile media di 2.4 mesi per anno, due terzi di questo aumento essendo attribuibili a riduzione della mortalità cardiovascolare[3,4].

Restringendo il discorso alla malattia coronarica, il meccanismo di passaggio dall'innovazione scientifica alla cura della malattia ha funzionato in maniera esemplare, seguendo in genere la strada della sperimentazione clinica controllata come metodo per capire la direzione, misurare il beneficio e convincere gli operatori. Questo metodo, rappresentato nella figura 1[5], ha fatto sì che in tempi misurabili all'interno di una sola generazione le scoperte scientifiche si siano trasformate in beneficio diretto per il paziente. Chi può ricordare che cosa fossero 20 anni fa l'epidemiologia intraospedaliera, la gestione e la prognosi dell'infarto miocardico acuto (IMA) con tratto ST sopraslivellato e lo paragona alla situazione clinica attuale, ha una chiara rappresenta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Figura 1. *La piramide che trasforma un'ipotesi terapeutica in un reale beneficio per il paziente. La piramide va interpretata dal basso verso l'alto. Da Califf e DeMets[5], modificata.*

zione di questo processo che ha portato a ridurre la mortalità ospedaliera dal 30% degli anni '60 all'attuale 10%[6]. La fase attuale nella gestione dell'IMA richiede soprattutto uno sforzo di ottimizzazione delle risorse in modo che la riperfusione coronarica precoce, sia essa farmacologica, meccanica o combinata, venga resa disponibile a fasce sempre più ampie di popolazione[7].

La gestione delle sindromi coronariche acute (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST è più difficile di quella dell'IMA per la sua maggiore ambiguità diagnostica, la maggiore complessità della popolazione, la più estesa malattia coronarica, la più prolungata instabilità biologica e, d'altra parte, per un minore impatto emotivo immediato sugli operatori che porta inevitabilmente a una maggiore approssimazione terapeutica. Il minore impatto emotivo, dovuto ad una minore mortalità intraospedaliera, dovrebbe tuttavia essere stato assorbito dalle chiare dimostrazioni di una prognosi a lungo termine altrettanto se non più severa di quella dell'IMA[8].

Nel corso degli anni '90 abbiamo fatto rapidissimi progressi nelle capacità diagnostiche, di stratificazione di rischio e di terapia delle SCA che hanno portato alle linee guida dell'anno 2000 elaborate in maniera molto simile da entrambi i lati dell'Atlantico[9,10], e alla ridefinizione del concetto di IMA[11], ora meglio calibrato per la stratificazione di rischio delle SCA e per valutare performance dell'interventistica coronarica che nello stesso decennio ha assunto un ruolo centrale nella gestione della cardiopatia ischemica acuta. Nel caso delle SCA, non occorre avere la memoria tanto lunga per accorgersi del capovolgimento di prospettiva avvenuto negli ultimi 10 anni: la strategia terapeutica attuale deve chiaramente stratificare il rischio dei pazienti all'ingresso in ospedale e dosare di conseguenza il livello di aggressività terapeutica[9,10]. In particolare, nei pazienti classificati a rischio elevato, le linee guida indicano l'impiego di bloccanti dei recettori piastrinici della glicoproteina (GP) IIb/IIIa e l'esecuzione di angiografia coronarica in vista di una possibile rivascolarizzazione. Entrambe queste indicazioni sono basate su un'evidenza di tipo A.

Linee guida delle sindromi coronariche acute e pratica clinica in Italia

Similmente a quanto intrapreso da altre società scientifiche in Europa, Stati Uniti e Canada con i registri TIMI III[12], OASIS[13], ENACT[14], PRAIS-UK[15], GRACE[16] e Euro Heart Survey ACS[17], per citare solo i principali nel campo delle SCA, la cardiologia italiana ha recentemente intrapreso la strada di sorvegliare alcuni aspetti gestionali di particolare interesse clinico attraverso rilevazioni di breve durata (e perciò non eccessivamente onerose per i compilatori) aventi però caratteristiche di consecutività tali da fornire un'informazione epidemiologicamente rilevante (Tab. I)[6,18,19] (Chia-

Tabella I. Recenti registri italiani sulla terapia delle sindromi coronariche acute (SCA).

Registro*	N. centri e sede	N. pazienti (% con SCA)	Sede	Caratteristiche di inclusione
AI-CARE2[19], 2000	24, Emilia Romagna	1074 (54)	UTIC	Pazienti consecutivi con diagnosi di SCA
BLITZ-1[6], 2001	296, tutta Italia	1959 (30)	UTIC	Pazienti consecutivi con diagnosi di IMA
ROSAI-2[18], 2002	76, Nord e Centro Italia	1581 (100)	UTIC	Pazienti consecutivi con diagnosi di SCA
BLITZ-2, 2003 (dati preliminari)	275, tutta Italia	1888 (100)	UTIC + degenza cardiologica	Pazienti consecutivi con diagnosi di SCA
IDEA, 2003 (dati preliminari)	79, tutta Italia	1517 (35)	Laboratori di emodinamica	Pazienti consecutivi sottoposti a PTCA

PTCA = angioplastica coronarica; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica. * anno della rilevazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

rella F., 2003 dati preliminari del registro BLITZ-2; Savonitto S., Bolognese L., 2003 risultati preliminari del registro IDEA).

Tra queste, rimanendo nell'ambito della cardiopatia ischemica acuta, ricordiamo particolarmente il registro BLITZ-1[6] che ha fotografato per 2 settimane la gestione dell'IMA (sia con che senza sopraslivellamento del tratto ST) in 296 unità di terapia intensiva coronarica (UTIC) distribuite su tutto il territorio nazionale, il ROSAI-2[18] che ha osservato per 8 settimane la gestione delle SCA in 76 UTIC del Centro-Nord Italia, e il BLITZ-2 che ha compiuto una rilevazione della gestione delle SCA per 4 settimane in 275 divisioni di cardiologia su tutto il territorio nazionale. A questi registri multiregionali o nazionali si aggiunge quello sull'epidemiologia delle SCA in Emilia Romagna, lo studio AI-CARE2 attivo per 8 settimane in 24 dei 27 ospedali della regione[19]. Informazioni utili per valutare la gestione della SCA possono essere attinte anche dal recente registro IDEA che ha registrato le procedure interventistiche coronariche in 79 laboratori di emodinamica aderenti alla Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Utilizzando i dati di questi registri, possiamo tentare un'analisi di quanto la pratica clinica in Italia si discosti dalle linee guida della SCA relative all'impiego di una strategia invasiva precoce e di bloccanti dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa in pazienti ad alto rischio.

Impiego degli anti-glicoproteina IIb/IIIa in relazione alla stima del rischio. Nel registro ROSAI-2 l'80% dei pazienti sono stati classificati a rischio non basso avendo un TIMI risk score > 3[20]. Il 60% dei pazienti aveva un'elevazione dei marcatori biochimici di danno miocardico. Tuttavia, come si può vedere nella figura 2[6,18], antagonisti della GP IIb/IIIa sono stati impiegati al massimo nel 27% dei casi, con un modesto gradiente in relazione al rischio[18]. Similmente, nel registro BLITZ sono stati ricoverati in UTIC 580 pazienti con IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (tutti ad alto rischio per definizione), con un impiego di anti-GP IIb/IIIa limitato al 22% dei casi[6]. Nel registro AI-CARE2, che però risale a qualche mese prima della pubblicazione delle linee guida dell'anno 2000, l'impiego degli anti-GP IIb/IIIa risultava nel 9% dei casi, cioè nel 25% dei pazienti con IMA senza sopraslivellamento del tratto ST[19]. Infine, nel registro IDEA, solo il 30% degli oltre 400 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA) per una SCA è stato trattato con questi farmaci. Questi numeri sono esattamente sovrapponibili a quelli del registro NRMI 4 americano[21] in cui, di 60 771 pazienti con IMA senza sopraslivellamento del tratto ST ricoverati in 1189 ospedali tra il 2000 e il 2001, ed eleggibili per terapia con anti-GP IIb/IIIa secondo le linee guida americane, solo il 25% veniva trattato con questi farmaci.

Strategia aggressiva in relazione al rischio. Le linee guida europee ed americane riconoscono che esiste una notevole variabilità tra centri e tra nazioni nell'esecuzione di angiografia coronarica (dal 2 al 60% dei casi) e susseguente rivascolarizzazione (dallo 0.2 al 36% dei casi) nei pazienti con SCA. Tale variabilità è evidente nei trial, e nei registri riportati nella tabella II[6,13,14,18,22-31]. I dati del ROSAI-2 collocano l'Italia (almeno il Centro-Nord rilevato in questo registro) in un ranking alquanto aggressivo; tuttavia, come riportato nella figura 3[18], la scelta dell'approccio aggressivo (definito come coronarografia eseguita entro 96 ore dall'ammissione in UTIC) non era minimamente influenzata dagli indicatori di rischio definiti in base all'ECG, ai marcatori biochimici di danno miocardico e al TIMI risk score.

Per quanto questa analisi possa essere ritenuta eccessivamente schematica, essa ha tuttavia il pregio di riferirsi a dati attuali e solidi, riportando casistiche di pazienti consecutivi su un vasto campione di tutto il territorio nazionale. I dati dell'NRMI 4 sono del tutto simili, e da essi emerge un'importante discrepanza tra i fattori di rischio indicati dalle linee guida e quelli impiegati dai clinici per indicare una strategia di tipo aggressivo[21].

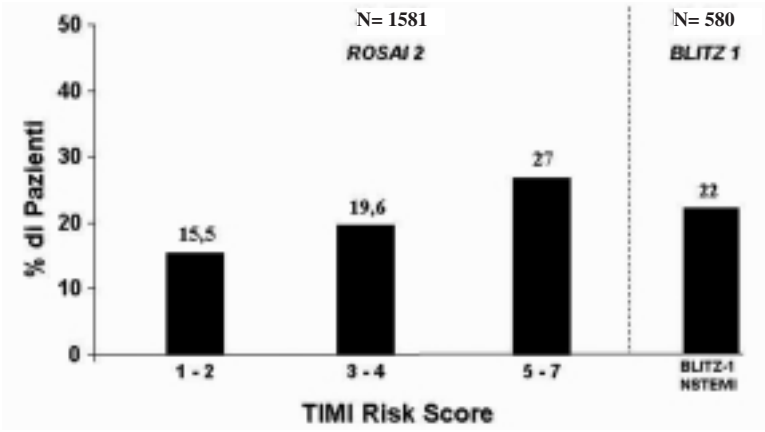

Figura 2. *Impiego di anti-glicoproteina IIb/IIIa (piccole molecole) in unità di terapia intensiva coronarica in relazione al TIMI risk score nel registro ROSAI-2[18], e nei pazienti con infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) nel registro BLITZ-1[6].*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Tabella II. Incidenza di angiografia e rivascolarizzazione nelle sindromi coronariche acute.

Studio	Tipologia	N. pazienti	Angiografia (%)	Rivascolarizzazione (%)	PTCA (%)	BPAC (%)
TIMI IIIB[29], 1994	RCT	740**	98	61	38	25
GUSTO-IIb[23], 1996	RCT	8011	57	33	20	13
OASIS[13], 1998	Registro	7987	32	13	8	5
PRISM[24], 1998	RCT	3232	62	38	21	17
PRISM-PLUS[25], 1998	RCT	1915	90	54	31	23
PURSUIT[26], 1998	RCT	9461	59	38	24	14
VANQWISH[30], 1998*	RCT	462**	96	44	23	21
FRISC II[22], 1999	RCT	1222**	98	71	40	31
ENACT[14], 2000	Registro	1431	41	23	23	–
GUSTO-IV ACS[28], 2000	RCT	7800	48	30	19	11
TACTICS[31], 2001	RCT	1100**	97	60	41	19
PARAGON-B[27], 2002	RCT	5225	65	42	27	15
BLITZ-1[6], 2003*	Registro	580	43	17	15	2
ROSAI-2[18], 2003	Registro	1581	73	54	41	13
AI-CARE2[19], 2003	Registro	589	43	20	15	5

BPAC = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica; RCT = trial clinico randomizzato. * solo con infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; ** solo braccio invasivo.

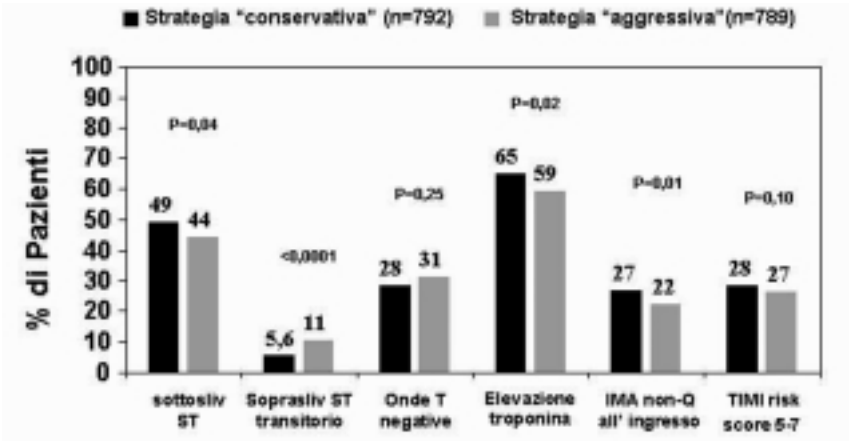

Figura 3. *Ricorso a strategia "aggressiva" (definita come coronarografia eseguita entro 96 ore dall'ammissione in unità di terapia intensiva coronarica) o "conservativa" nel registro ROSAI-2[18] in relazione ai determinanti di rischio. IMA = infarto miocardico acuto.*

Possibili motivi di scollamento tra pratica clinica e linee guida nelle sindromi coronariche acute

Le linee guida sono uno strumento efficace e condiviso per sintetizzare il meglio dell'evidenza disponibile su uno specifico ambito clinico. Gli obiettivi principali di questo strumento sono "… aumentare l'appropriatezza della pratica clinica, migliorare la qualità delle cure e portare ad una migliore prognosi per il paziente" oltre ad altri aspetti di tipo regolatorio, assicurativo e di politica sanitaria[32]. La loro implementazione dovrebbe accelerare il passaggio nella pratica clinica quotidiana di reali progressi nella cura delle malattie cardiovascolari, e tuttavia non è cosa nuova che, come negli esempi sopra riportati a proposito della terapia delle SCA in Italia, il loro impatto pratico sia lento e insoddisfacente[33,34]. I motivi di tale inerzia sono complessi, comprendendo la carenza di informazione, la scarsa condivisione dei contenuti, la sfiducia nei confronti delle innovazioni, la scarsa applicabilità clinica, fino alla limitatezza delle risorse[35]. Nello specifico delle strategie terapeutiche nella SCA in Italia, ci sembra di poter identificare almeno le seguenti fonti di scollamento. Esse rappresentano le opinioni personali di chi scrive, ma riportano motivazioni abbastanza frequentemente udibili nelle corsie di ospedale e in altre occasioni di incontro tra colleghi. L'ordine degli argomenti sotto esposti non è gerarchico ma culturale ed organizzativo: il primo punto (la credibilità della linee guida) risente dei complessi rapporti fiduciari tra industria della salute, mondo accademico e operatori sanitari; i punti 2, 3 e 4 riflettono dubbi e reali difficoltà interpretative dei dati derivati dalla ricerca clinica; gli ultimi due punti riguardano l'applicabilità delle linee guida che sarebbe limitata da problemi organizzativi ed economici.

1. Scarsa credibilità delle linee guida. È parere di molti, soprattutto negli ultimi anni in cui si è accentuata la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

pressione commerciale nel campo specifico delle SCA e della cardiologia interventistica, che l'estensione delle linee guida sia in qualche modo influenzata o "pilotata" da parte dell'industria della salute. Ovviamente il problema del conflitto di interessi non è legato solamente all'estensione delle linee guida, ma comprende aspetti più ampi dell'informazione e formazione medica, inclusi congressi, corsi di formazione, educazione continua in medicina e, non ultime, le riviste scientifiche[36]. In effetti è per lo meno strano che eventuali conflitti di interesse debbano essere denunciati per la presentazione di un abstract a un congresso o la pubblicazione di un manoscritto, mentre non vengono pubblicati insieme alla lista degli estensori di una linea guida, incluse quelle delle SCA. Un'altra considerazione deriva dalla cadenza ed opportunità di aggiornamento delle linee guida. Mentre l'edizione dell'anno 2000 di quelle sulle SCA[6,10] era decisamente auspicata dalla necessità di sistematizzare la messe di informazioni sviluppatesi a partire dalla seconda metà degli anni '90, nell'aggiornamento 2002[37,38] l'unica modifica sostanziale è stata l'aggiunta del clopidogrel alla terapia di fondo, indicazione a cui, per definizione, è stata attribuita un'evidenza di tipo B essendo basata sui risultati di un solo studio, per quanto importante. Non si rischia di svilire l'autorevolezza delle linee guida promulgandone una riedizione a 2 anni dalla precedente solo per aggiungere una terapia che, in un solo studio, ha ridotto del 20% l'incidenza dell'endpoint composito di morte, re-IMA e stroke?

2. Le linee guida sono basate su trial clinici che non riflettono il mondo reale. Questo è un parere molto diffuso, vero in alcuni casi (ad esempio negli studi di confronto tra PTCA e bypass aortocoronarico, in cui sono sempre stati arruolati il 5-10% dei pazienti selezionati), e per certi aspetti (ad esempio l'età media che nei trial di SCA è di 63-64 anni, contro i 67-70 anni dei registri). Tuttavia, la grande maggioranza dei recenti trial sulle SCA che hanno incluso pazienti con sintomi ischemici entro 24-48 ore con evidenza ECG di ischemia e/o innalzamento dei marcatori biochimici miocardici, avevano come unico criterio clinico di esclusione la presenza di insufficienza renale, caratteristica di alto rischio presente nel 3-5% delle casistiche dei registri. Altri criteri di esclusione sono generalmente relativi a cause secondarie di ischemia (anemizzazioni, tachiaritmie, distiroidismi, crisi ipertensive) suscettibili di correzione primaria, o a trattamenti concomitanti (in particolare anticoagulante orale) che possono costituire un ostacolo oggettivo a una strategia aggressiva precoce. Per quanto la regola generale che gli insegnamenti dei trial possano essere applicati solo in popolazioni simili a quelle dei trial, ci sembra tuttavia di poter affermare che i pazienti dei trial rappresentino con buona approssimazione quelli ammessi nelle UTIC reali, e la rapidità di arruolamento in quegli studi di grandi dimensioni dimostra la scarsità dei pazienti esclusi. A testimonianza della riproducibilità clinica, si confrontino le incidenze di eventi a 30 giorni riportate nella tabella III[18,23-28,31,39-41] per i più importanti trial degli ultimi anni e quelle del registro ROSAI-2[18].

3. L'effetto dei trattamenti è solo modesto, anche se "statisticamente significativo". Anche questa sensazione può contribuire ad una scarsa attenzione nei confronti di sicuri passi avanti fatti nella terapia. La modestia dei singoli benefici terapeutici costituisce una regola generale di una medicina cardiovascolare che, per somma di piccoli passi, ha fatto in brevi anni moltissima strada[5], raggiungendo complessivamente alti livelli di efficacia. La maggior parte dei singoli progressi ottenuti nella terapia dell'IMA, includendo aspirina, trombolisi, betabloccanti, ACE-inibitori e PTCA primaria, è costituita da terapie che hanno dimostrato la capacità di ridurre il rischio di morte, o morte e infarto del 10-20% relativo rispetto a quelle precedenti[5]. Tuttavia, l'attrattività di un'innovazione terapeutica è tanto maggiore quanto più elevata è la riduzione del rischio assoluto (ad esempio, riduzione di mortalità a lungo termine nello scompenso dal 20 al 15% per anno, che in rischio relativo si traduce a 0.75 o riduzione relativa del 25%). Nel caso delle SCA, soprattutto valutate a

Tabella III. Trial recenti nelle sindromi coronariche acute. Eventi cardiaci a 30 giorni nei gruppi di controllo.

Studio	N. pazienti	Morte (%)	IMA (%)	Morte/IMA (%)	Rivascolarizzazione (%)
GUSTO-IIb[23], 1996	8011	3.9	6.4	9.1	33
FRISC[39] (40 giorni), 1996	1506	3.0	9.7	10.7	16
FRIC[40] (45 giorni), 1997	1482	2.4	6.8	8.3	20
ESSENCE[41], 1997	3171	3.6	5.3	7.7	32
PRISM[24], 1998	3232	3.6	4.3	7.1	38
PRISM-PLUS[25], 1998	1915	4.5	9.2	11.9	54
PURSUIT[26], 1998	9461	3.7	10.5	13.4*	38
GUSTO-IV ACS[28], 2000	7800	3.9	10.0	13.0*	31
TACTICS[31], 2001	2200	1.6	5.8	7.0	40
PARAGON-B[27], 2002	5225	3.3	9.8	11.5	42
ROSAI-2[18], 2003	1581	3.4	5.8	9.2	54

IMA = infarto miocardico acuto. * IMA definito come creatinchinasi-MB > 2× limite superiore di norma.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

breve termine, o dell'interventistica coronarica, le riduzioni di rischio assoluto sono molto più modeste (ad esempio, mortalità a 1 mese 1.37% nei controlli vs 0.90% nei pazienti trattati con inibitori GP IIb/IIIa nel corso dell'interventistica coronarica)[42], benché la riduzione relativa del rischio, su cui si basa la significatività statistica, sia apprezzabile (-0.31% nello stesso esempio, $p < 0.001$). Bisogna però considerare che, sia per le terapie dell'IMA che per quelle delle SCA, il beneficio è modesto solo considerando le popolazioni studiate nel loro complesso (cosa peraltro corretta dal punto di vista metodologico e conforme alla necessità dei trial di non superselezionare la casistica). Tuttavia, sia le metanalisi mirate su sottogruppi di rilevanza clinica che le linee guida indicano chiaramente che nei pazienti a rischio più elevato il beneficio è tutt'altro che modesto, con riduzioni di eventi anche dell'ordine del 40-50% e a partire da rischi assoluti di tutto rispetto, come nel caso dell'impiego di anti-GP IIb/IIIa e rivascolarizzazione in pazienti con sottoslivellamento del tratto ST, innalzamento dei marcatori biochimici o diabete che, come visto nei registri italiani, rappresentano la maggioranza dei pazienti ricoverati nelle nostre UTIC. Questi aspetti non vengono minimamente considerati nel trattamento dei nostri pazienti con SCA, almeno a giudicare, ad esempio, dai dati del BLITZ-1 in cui gli anti-GP IIb/IIIa sono stati impiegati nel 16% dei pazienti diabetici e nel 19% di quelli non diabetici[6], e da quelli del registro IDEA, in cui solo il 31% dei pazienti con SCA sottoposti a PTCA viene trattato con anti-GP IIb/IIIa. In questo modo, benché l'impiego mirato di strategie più aggressive in pazienti ad alto rischio (come indicato dalle linee guida) risulti decisamente attraente e giustificato anche dal punto di vista del beneficio assoluto, la mancata comprensione o applicazione di questo principio, evidente dai registri italiani, può annoverarsi tra i fallimenti terapeutici o, per dirla in prospettiva, tra i punti suscettibili di miglioramento.

4. La maggioranza dei benefici è dimostrata su endpoint "surrogati" o "combinati" e di non sicura rilevanza clinica. In particolare, molti non sono convinti che la riduzione del rischio di reinfarto spontaneo o di infarto postprocedurale sia di impatto clinico tale da giustificare il ricorso a farmaci relativamente costosi o a procedure interventistiche che, in alcuni casi, richiedono un notevole sforzo organizzativo e possono esporre il paziente ad un eccesso di rischio precoce. La risposta a questa obiezione sta nelle convincenti dimostrazioni che movimenti enzimatici anche modesti, sia spontanei[43,44] che postprocedurali[45-47], hanno un impatto significativo sulla prognosi dei pazienti con SCA e che la terapia con anti-GP IIb/IIIa[21,42,48] e rivascolarizzazione precoce[49-52] riduce significativamente il rischio di IMA, angina ricorrente e morte a lungo termine, il beneficio essendo proporzionale al rischio di base del paziente. Come detto poc'anzi, il beneficio nei pazienti ad alto rischio è dell'ordine del 40-50% di riduzione del rischio di morte e reinfarto, tale da rendere imperdonabile un atteggiamento terapeutico non aggressivo. Bisogna tuttavia considerare che, mentre la valutazione di efficacia basata sull'endpoint combinato di morte e reinfarto è obiettiva, l'associare in un endpoint combinato anche l'incidenza di rivascolarizzazione, angina "refrattaria" e/o scompenso, essendo questi endpoint basati su definizioni meno inequivocabili, può ridurre la solidità del risultato e indurre a scetticismo, pur potendo effettivamente rappresentare un beneficio clinico e sociale.

5. La non disponibilità del laboratorio di emodinamica rende scarsamente praticabile un atteggiamento aggressivo. Questo è un impedimento reale, dimostrato dai dati disponibili sull'atteggiamento "early aggressive" nelle UTIC italiane. Nel ROSAI-2 è stato seguito un atteggiamento "early aggressive" nel 41% dei pazienti ricoverati in UTIC con laboratorio di cardiologia interventistica ma solo nel 19% di quelli ricoverati in UTIC senza laboratorio interventistico[18]. Nel registro BLITZ-1, il ricorso a coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione era in funzione della disponibilità del laboratorio più che della stratificazione di rischio[6], stessa osservazione riportata anni fa per lo studio EARISA[52]. Nel BLITZ-2, il 77% delle coronarografie e il 79% delle PTCA sono state eseguite in pazienti ricoverati in UTIC munite di laboratorio interventistico. Anche l'impiego di anti-GP IIb/IIIa è stato più che doppio nei pazienti trattati in UTIC con laboratorio di interventistica (27 vs 12%) in ROSAI-2[18]. Se siamo convinti che la popolazione dei pazienti con SCA costituisca un gruppo a rischio elevato e che la terapia aggressiva sia in grado di migliorarne la prognosi in maniera clinicamente rilevante, lo sforzo organizzativo perché questa possibilità sia estesa alla maggior parte dei pazienti a rischio non può essere trascurato, anzi deve in questo momento diventare prioritario. Si può discutere sulle strategie per rendere maggiormente disponibile la rivascolarizzazione precoce, ma non più sull'effettiva necessità. Una quantificazione attendibile delle necessità e degli investimenti va al di là dagli scopi di questa rassegna ed è reso difficile dall'obsolescenza dei dati di riferimento che, anche nel recentissimo documento "Struttura e organizzazione funzionale della cardiologia"[53] risalgono al 1998, epoca in cui il nostro approccio alla terapia della SCA era sostanzialmente diverso da quello attuale. I registri osservazionali discussi in questa rassegna, ma soprattutto il registro delle UTIC in via di realizzazione da parte dei centri ANMCO e dell'Istituto Superiore di Sanità, potrebbero essere utilizzati per una stima affidabile delle necessità a partire dalla quantificazione della popolazione a rischio "elevato" sulla quale si ritenga "giustificato" o "sostenibile" un atteggiamento terapeutico aggressivo. In termini strategici, visti gli elevati costi gestionali e la necessità di mantenere un'elevata competenza tecnica, soprattutto nel trattamento dei pazienti con SCA ad alto rischio, a nostro parere è preferibile una relativa centralizzazione dei laboratori inter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

ventistici secondo la struttura "hub and spoke" o a rete, similmente a quanto sta evolvendo per la gestione dell'IMA; nel caso delle SCA esiste il vantaggio di una relativa minore urgenza, quantificabile non in minuti (60-90 min) ma in ore (24-48 ore per una strategia "early aggressive"). Purtroppo, ancora molte sono le reticenze di tipo amministrativo (attribuzione dei DRG, pagamento dei trasporti, paura di "perdere i pazienti") e organizzativo (disponibilità di personale per i trasporti, eventuale ruolo del 118 nei trasporti secondari) che richiedono un impegno congiunto di medici e gestori della Sanità. Se confrontate con la riduzione di mortalità (10-12% comunque si girino i dati) offerta da una strategia aggressiva, queste reticenze o lentezze nel superare le difficoltà non possono essere osservate con rassegnazione.

6. L'adesione alle linee guida implica costi insostenibili. Anche questo problema è reale, ma solo ad una valutazione superficiale. A nostro parere, è necessaria una differente allocazione delle risorse nella gestione dell'intero spettro della cardiopatia ischemica, implementando le strategie di comprovata efficacia sia in termini di allocazione di budget che di manpower, e riducendo ("tagliando") drasticamente quelle di dubbia utilità o dimostrata inutilità. Non è più accettabile che, a fronte di un atteggiamento conservativo nella gestione delle SCA (anche per problemi "economici", è questo il punto che stiamo discutendo ora), nei registri BLITZ-1 e AI-CARE2 si siano ancora documentate lunghezze di degenza medie di 5 giorni in UTIC e 9 giorni complessivi (10 nell'AI-CARE2)[6,19], contro i 5 globali del registro NRMI 4[21]. È ancora meno accettabile che la durata di queste degenze sia sovrapponibile nei centri con e senza laboratorio di interventistica coronarica. Per non parlare dell'enorme quantità di procedure interventistiche eseguite in pazienti a basso rischio di eventi (55% di PTCA su pazienti con coronaropatia monovasale nel registro IDEA) o clinicamente stabili o con ischemia solo strumentale in cui nessuna linea guida vede indicazione di tipo A[54] e dove per certo nessuno ha mai dimostrato una riduzione di rischio mediante la rivascolarizzazione. Sensibili fonti di riallocazione delle risorse verso i pazienti ad alto rischio possono derivare da drastiche riduzioni delle procedure diagnostiche di non dimostrata utilità in pazienti a basso rischio, quali la ripetizione di ecocardiogrammi in pazienti con ipertensione arteriosa (numeri enormi), l'esecuzione di prove da sforzo a ripetizione in pazienti asintomatici con precedente IMA o PTCA o bypass aortocoronarico (pure numeri molto elevati), l'esecuzione di monitoraggi Holter in pazienti asintomatici (chi può contarli?), l'enorme batteria di esami biochimici eseguiti ad ogni ricovero per qualunque motivo. Come giustificare il "risparmio" su interventi di provata efficacia nel ridurre endpoint gravi o fatali a fronte di investimenti su procedure di dubbia utilità? Sempre a nostro parere, è per lo meno discutibile che aziende ospedaliere non in grado di fornire prestazioni di sicura efficacia come quelle di cui stiamo parlando nella terapia delle SCA, o di organizzare una rete per la PTCA nell'IMA, avallino l'impiego di stent medicati che, sulla base della riduzione di un endpoint per il momento ancora clinicamente secondario, sono ormai impiegati in oltre il 20% delle procedure secondo il recentissimo registro IDEA.

A chi spetta il compito di chiudere il cerchio?

Sviluppare una terapia efficace e, per i motivi più disparati, non portarla alla piena disponibilità dei pazienti è, di fatto, un fallimento. Purtroppo, tali fallimenti non rappresentano fenomeni isolati[55]. L'esempio della terapia delle SCA discusso in questa rassegna illustra alcuni tra i possibili motivi di non penetrazione terapeutica con riferimento a dati italiani disponibili. Tali dati non sono molto dissimili da quelli relativi ad altri registri europei[14,16,17] o americani[21], a dimostrazione che il problema discusso nel presente lavoro è reale. Esistono casi anche più gravi come, se vogliamo rimanere nell'ambito cardiovascolare, quelli relativi alle terapie antipertensive, ipolipemizzanti e anti-scompenso. In questi casi però, esistono importanti motivi di mancata compliance da parte del paziente o del medico di famiglia. Nel caso delle SCA invece, tutta la gestione è nelle mani del cardiologo ospedaliero: i motivi di scollamento sono pertanto da ricercare all'interno del sistema di cura della cardiopatia ischemica acuta. Accettando per buone le sei ragioni proposte in questa rassegna, un superamento dei primi quattro motivi di inerzia richiede uno sforzo culturale di apprezzamento del rischio reale di questi pazienti, e soprattutto della vera utilità di un atteggiamento più aggressivo nelle situazioni ad alto rischio. Uno sforzo reale è stato compiuto negli ultimi 10 anni per razionalizzare il triage e la terapia delle SCA. La prognosi e i determinanti di rischio devono ormai essere chiari a tutti. Che una rapida anamnesi, l'ECG all'ingresso e un paio di determinazioni biochimiche siano un potentissimo e rapidissimo strumento prognostico[56], oltretutto valido a impostare la terapia è ormai acquisizione comune. Score di rischio sono stati sviluppati per facilitare tale approccio anche a livello locale e anche da parte dei clinici meno esperti. Le società cardiologiche internazionali hanno, su questi aspetti, sviluppato nuove linee guida nell'anno 2000, aggiornandole nel 2002, documenti a cui sono seguite numerosissime riunioni di aggiornamento (sponsorizzate dalle società nazionali o da aziende farmaceutiche interessate a questo o quel prodotto), articoli sulle riviste scientifiche, ecc. Dal punto di vista ideologico, anche in questo caso, non ci sono grossi dissensi da parte dei clinici sulle specifiche linee guida[35]. E tuttavia, bisogna riconoscere il persistere di una certa inerzia culturale che verosimilmente richiede maggiore tempo, soprattutto se l'attuazione pratica viene rallentata da ostacoli di tipo burocratico amministrativo.

Gli ultimi due punti della nostra tesi, quello organizzativo e quello economico, richiedono invece passi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

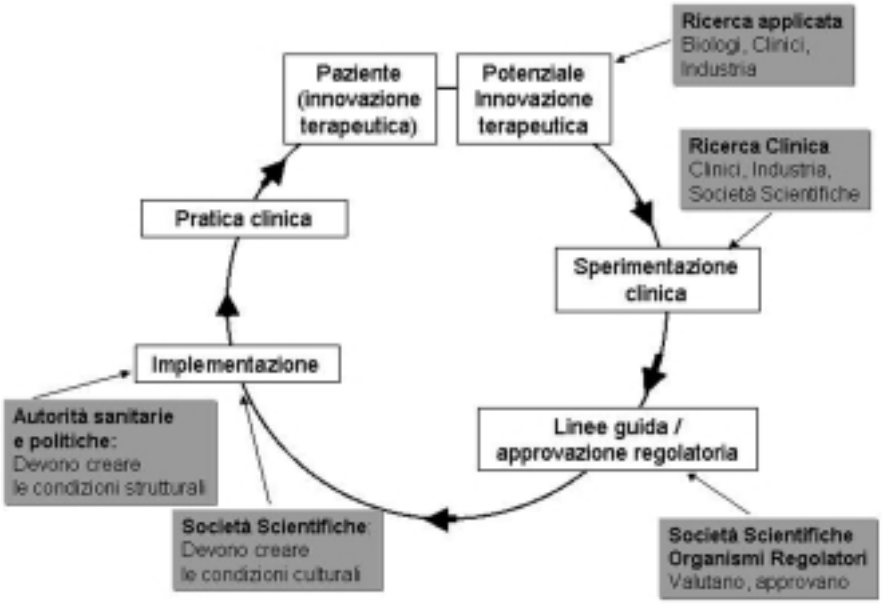

Figura 4. *Tappe ed attori del processo che trasforma una potenziale innovazione terapeutica in un beneficio per il paziente.*

amministrativi e politici che devono essere intrapresi quanto prima. Perseguire il collegamento tra ospedali per garantire l'opzione interventistica in tempi rapidi ai pazienti ad alto rischio deve essere considerato tra i doveri prioritari dei Dirigenti della struttura complessa e dei Direttori Sanitari, superando ad una ad una le barriere di tipo amministrativo e le resistenze locali possibilmente con un'azione coordinata a livello regionale. A livello economico, come precedentemente discusso, ci sembra opportuno dare priorità a quelle strategie terapeutiche che più chiaramente hanno dimostrato di migliorare la prognosi di una delle patologie cardiovascolari più complesse ed epidemiologicamente rilevanti, riallocando verso questo impegno risorse che attualmente vengono impegnate su endpoint meno critici. Ora che l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità di una strategia non attendista è chiaramente stata dimostrata dai ricercatori e dai clinici, tocca agli amministratori della Sanità decidere quanti pazienti possano trarre beneficio da questo decisivo avanzamento nella cura delle malattie cardiovascolari. Il non farlo, la mancata chiusura del cerchio terapeutico ora che questo è chiaramente disegnato (Fig. 4), sarebbe colpa grave.

Riassunto

La maggior parte dei progressi terapeutici nella terapia della cardiopatia ischemica acuta è stata provata da sperimentazioni cliniche controllate e validata da formali linee guida. Questo approccio sistematico e rigoroso ha portato ad una significativa riduzione di mortalità e morbilità attraverso tutto lo spettro delle sindromi coronariche acute (SCA). Tuttavia, i recenti registri sulle SCA organizzati dalla comunità cardiologica italiana (ANMCO, GISE e gruppi regionali), analogamente ad altri condotti in altre regioni d'Europa e d'America, hanno dimostrato una limitata adesione alla generale indicazione di trattare i pazienti ad alto rischio tramite un approccio precocemente invasivo protetto dal trattamento con anti-glicoproteina IIb/IIIa. Questo parziale fallimento nel processo di miglioramento terapeutico delle SCA può essere attribuito a varie cause, che possono andare dal sospetto di conflitti di interesse nella generazione delle linee guida, a dubbi sull'applicabilità dei risultati dei trial clinici al mondo reale, aspettative irrealistiche sull'entità del beneficio terapeutico, fino al riconoscimento di ostacoli logistici ed economici che comprendono la disponibilità dei laboratori di cardiologia interventistica e il costo elevato degli anti-glicoproteina IIb/IIIa. Se da un lato le linee guida possono fornire un supporto culturale per trasferire i risultati delle sperimentazioni cliniche alla pratica quotidiana, e le associazioni cardiologiche nazionali e locali possono essere di aiuto nell'aumentare la consapevolezza del reale potenziale terapeutico di un approccio precocemente aggressivo nei pazienti ad alto rischio, spetta ai gestori della salute rimuovere gli ostacoli burocratici e riallocare le risorse da trattamenti di efficacia non provata a quelli che hanno chiaramente dimostrato di ridurre il rischio di morte e reinfarto nei pazienti con SCA.

Parole chiave: Linee guida; Registri.

Bibliografia

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269-76.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

2. Braunwald E. Shattuck lecture. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. N Engl J Med 1997; 337: 1360-9.
3. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. JAMA 1997; 277: 535-42.
4. Lenfant C. Shattuck lecture. Clinical research to clinical practice: lost in translation? N Engl J Med 2003; 349: 868-74.
5. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice. Part I. Circulation 2002; 106: 1015-21.
6. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
7. Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, et al. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC). Documento di Consenso. Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 1127-64.
8. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281: 707-13.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.
10. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406-32.
11. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
12. Anderson HV, Gibson RS, Stone PH, et al. Management of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction in the United States and Canada (the TIMI III Registry). Am J Cardiol 1997; 79: 1441-6.
13. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Lancet 1998; 352: 507-14.
14. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. Eur Heart J 2000; 21: 1440-9.
15. Collinson J, Flather MD, Fox KA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation. Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). Eur Heart J 2000; 21: 1450-7.
16. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177-89.
17. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23: 1190-201.
18. The Registro Osservazionale Agina Instabile (ROSAI-2) Investigators. Treatment of modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective ROSAI-2 registry. Ital Heart J 2003; 4: 782-90.
19. Pavesi PC, Ottani F, Bologna F, Gaddi O, Alboni P, Galvani M, a nome dei Ricercatori dello Studio AI-CARE2. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute nelle cardiologie dell'Emilia Romagna: lo studio AI-CARE2. Ital Heart J Suppl 2003; 4: 733-44.
20. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
21. Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 45-53.
22. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
23. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 775-82.
24. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-505.
25. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.
26. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.
27. Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndrome. Circulation 2002; 105: 316-21.
28. Simoons ML, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915-24.
29. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89: 1545-56.
30. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
31. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison or early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
32. Priori SG, Klein W, Bassand JP, for the ESC committee for practice guidelines 2002-2004; ESC committee for practice guidelines 2000-2002; European Society of Cardiology 2002-2004. Medical practice guidelines. Separating science from economics. Eur Heart J 2003; 24: 1962-4.
33. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. N Engl J Med 1989; 321: 1306-11.
34. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care. Arch Intern Med 1993; 153: 2646-55.
35. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282: 1458-65.
36. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. BMJ 2003; 326: 1202-5.
37. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2000: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893-900.
39. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Lancet 1996; 347: 561-8.
40. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 1997; 80: 30E-34E.
41. Montalescot G. New antithrombotic agents in coronary disease. Rev Med Interne 1997; 18: 450-9.
42. Karvouni E, Katritsis D, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 26-32.
43. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. JAMA 2000; 283: 347-53.
44. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, et al, for the GUSTO-IIb Investigators. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 22-9.
45. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al, on behalf of the CK-MB and PCI Investigators. Influence of the elevations of the biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary revascularisation. In press.
46. Akkerhuis M, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? Circulation 2002; 105: 554-6.
47. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. Eur Heart J 2002; 23: 869-76.
48. Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. Am J Med 2002; 113: 1-6.
49. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1593-9.
50. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Lancet 2000; 356: 9-16.
51. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al, for the Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002; 360: 743-51.
52. Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA registry. On behalf on the EARISA Investigators (Epidemiologia dell'Assorbimento di Risorse nell'Ischemia, Scompenso e Angina). Am Heart J 2000; 140: 253-63.
53. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della cardiologia. Appendice A. Dati epidemiologici di riferimento. Ital Heart J Suppl 2003; 4: 893-903.
54. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2215-39.
55. Figueras A, Laporte JR. Failures of the therapeutic chain as a cause of drug ineffectiveness. BMJ 2003; 326: 895-6.
56. Savonitto S, Fusco R, Granger CB, et al. Clinical, electrocardiographic, and biochemical data for immediate risk stratification in acute coronary syndromes. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 6: 64-77.